

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Связова Сергея Владимировича «Развитие методов ядерной спиновой гиперполяризации на основе параводорода: от получения контрастных агентов до обогащения ядерных спиновых изомеров этилена»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»**.

Работа Связова Сергея Владимировича направлена на развитие метода гиперполяризации ядерных спинов и представляет значительный интерес, поскольку позволяет повысить чувствительность методик ядерного магнитного резонанса (ЯМР) за счет увеличения интенсивности регистрируемых сигналов. Перспективным направлением в этой области является индуцированная параводородом поляризация ядер (ИППЯ), в которой ядерный синглетный порядок параводорода используется для значительного усиления сигналов интермедиатов и продуктов каталитического гидрирования, что даёт возможность также изучать кинетику и механизм этой реакции с помощью методов ^1H ЯМР спектроскопии. Однако, эффект проявляется только при парном присоединении параводорода по кратной связи. Поскольку парное присоединение обычно нехарактерно для металлических частиц, актуален поиск гетерогенных каталитических систем, обеспечивающих высокую долю такого присоединения. В работе Связова С.В. было исследовано влияние распределения активного компонента в катализаторах $\text{Pd}_1/\text{ND}@G$ и $\text{Pd}_n/\text{ND}@G$ на значение доли парного присоединения при селективном гидрировании пропина. Также соискателем были исследованы три катализатора, эффективных в парном присоединении, для селективного гидрирования ацетилен параводородом. Методика позволяет получать этилен, обогащенный ядерными спиновыми изомерами. Создание дисбаланса ядерных спиновых изомеров этилена перспективно как для фундаментальных целей, так и для практических приложений, в частности для изучения механизмов реакций, в которые вовлечен этилен (полимеризация, олигомеризация, метатезис, окисление и алкилирования и т.д.). В работе Связова С.В. для создания такого дисбаланса были использованы катализаторы, ранее себе зарекомендовавшие себя в контексте гетерогенного ИППЯ. Далее с помощью реакции, нарушающей симметрию спиновой системы, была детально исследована динамика уравнивания ядерных спиновых изомеров этилена. Полученные результаты обладают значительной фундаментальной и практической ценностью.

Другим направлением работы Связова С.В. являлось использование гиперполяризации для получения контрастных агентов в метаболических исследованиях и продвинутой диагностики с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для этого методом PHIP-SAH были гиперполяризованы важные метаболиты [1,3- $^{13}\text{C}_2$]ацетоацетат и [^{13}C]формиат. В частности, ацетоацетат может служить маркером окислительно-восстановительного стресса митохондрий и, следовательно, имеет значительный диагностический потенциал. Также, с помощью метода CASH-SABRE в биосовместимой среде был гиперполяризован [$^{15}\text{N}_3$]метронидазол, перспективный для визуализации гипоксичных опухолей. Эти результаты представляют существенную ценность для медицины поскольку метаболизм метронидазола в опухолях остаётся малоизученным и использование гиперполяризованного метронидазола может раскрыть многие детали этого процесса.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и включает введение, три главы, выводы, список сокращений и условных обозначений, список опубликованных по теме диссертации работ, список цитируемой литературы и приложения. Общий объем работы составляет 170 страниц с 51 рисунком. Список литературы содержит 239 наименований.

Во Введении обоснованы актуальность и практическая значимость диссертационной работы, сформулированы цели исследования, изложены научная новизна полученных результатов и положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» приведен обзор литературы по теме диссертационной работы. Кратко описываются существующие на данный момент методы гиперполяризации, в том числе метод индуцированной параводородом поляризации ядер, и его модификации (PHIP-SAH), а также метод усиления сигналов ЯМР путем обратимого взаимодействия параводорода с металлическим комплексом (SABRE). Описаны основы данных методов, их практические применения и перспективы развития. Кроме того, описаны основы ядерного спинowego изомеризма и существующие методы обогащения ядерных спиновых изомеров различных молекул, включая этилен. Материалы этой главы свидетельствуют о хорошем знании автором литературы по рассматриваемым проблемам.

Второй главой является «Экспериментальная часть», в которой приведены сведения об экспериментальных методах. В главе приведен список использовавшихся материалов и реактивов, приборов и оборудования, описаны методики экспериментов по гиперполяризации и методики синтеза использованных предшественников, а также методики приготовления и характеристики катализаторов, использованных в работе.

Третья глава, озаглавленная как «Результаты и обсуждение», посвящена обсуждению результатов экспериментов и разбита на шесть подразделов. В подразделе 3.1 были обсуждены результаты исследований каталитических свойств $\text{Pd}_1/\text{ND}@G$ и $\text{Pd}_n/\text{ND}@G$ в парном присоединения при гидрировании пропина. В подразделе 3.2 обсуждено гидрирование ацетилена на иммобилизованных иридиевых и родиевых катализаторах. В подразделе 3.3 приведены и обсуждены результаты по взаимопревращению ядерных спиновых изомеров этилена. Подразделы 3.4, 3.5 и 3.6 посвящены гиперполяризации ^{13}C формиата, $[1,3-^{13}\text{C}_2]$ ацетоацетата и $^{15}\text{N}_3$ метронидазола соответственно.

В целом представленная диссертация является законченным научным исследованием, выполненным с использованием современных экспериментальных методов. Полученные автором экспериментальные данные и выводы не вызывают сомнения в их достоверности. Диссертационная работа соответствует специальности – химическая физика. В ходе работы Свиязовым С.В. получено много новых и интересных результатов, наиболее важными из которых являются:

(1) Предположено, что ограниченность подвижности атомов Н на поверхности катализатора палладия ($\text{Pd}_x/\text{ND}@G$) играет ключевую роль для парного присоединения пара-водорода. Кроме того, показано, что использование высокоактивного стереоселективного катализатора Ir-P@SiO_2 обеспечивает син-присоединение водорода, что позволило детектировать поляризованный ^{13}C этилен в газовой фазе даже при природном содержании изотопа ^{13}C .

(2) Установлено, что в процессах обогащения ЯСИ этилена параводородом характерное время T_{long} лимитируется процессом уравнивания между изомерами с различной инверсионной симметрией ($g \rightleftharpoons u$). Это время значительно превышает характерное время установления равновесия между изомерами внутри групп с одинаковой симметрией ($A_g \rightleftharpoons B_{3g}, B_{1u} \rightleftharpoons B_{2u}$).

(3) Созданы высокоэффективные протоколы гиперполяризации биологически значимых молекул. Например, для метронидазола в биосовместимой водной среде был достигнут уровень поляризации $>2\%$. Достаточно длительное время релаксации этой молекулы (~ 12 мин) открывает перспективы для *in vivo* исследований.

Считаю, что исследования в этом направлении нужно развивать и далее, а также искать пути практического использования полученных результатов. Разработанные соискателем методики переноса поляризации могут быть использованы в профильных

научно-исследовательских лабораториях и институтах. Результаты работы могут быть использованы для дальнейшего улучшения катализаторов селективного парного присоединения, которые обеспечивали бы высокие показатели усиления сигналов в спектрах, создание новых гиперполяризованных контрастных агентов для биологических и медицинских применений.

Диссертационная работа апробирована на 8-ми всероссийских и международных конференциях и опубликована в 5-ти статьях в журналах, рекомендованных ВАК. Достоверность результатов, новизна и высокий научный уровень проделанной работы не вызывает сомнений. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует содержанию опубликованных статей. Считаю, что представленная работа полностью соответствует требованиям ВАК предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В процессе чтения работы у меня возникли следующие замечания и вопросы:

1) В подразделе 3.1 сравнение эффективности одно- и многоатомных Pd-катализаторов в процессе парного присоединения водорода недостаточно обосновано. Приведены данные лишь для двух значений скорости потока, несмотря на её критическое влияние на конверсию, селективность и усиление сигнала. Кроме того, конверсия многоатомного катализатора практически не демонстрирует температурной зависимости в исследованном интервале. Для корректных выводов необходимо расширить экспериментальную базу, добавив точки по скорости потока и температурный диапазон для более активного многоатомного катализатора.

2) В подразделе 3.2 вывод об исключительно син-присоединении параводорода к ацетилену основан на сравнении экспериментальных и модельных спектров. Однако в эксперименте наблюдается только центральная компонента, тогда как края представлены слабоинтенсивными сильно уширенными сигналами, которые отсутствуют в модельных спектрах. В работе вкратце упоминается, что это связано с релаксацией за счет ядер ^{13}C , что кажется необычным, т.к. ядро ^{13}C не является квадрупольным и достаточно ординарное. Так, обычно сателлиты ^{13}C в спектрах ^1H хорошо видны. Требуется пояснение влияние ядра ^{13}C на спектры в этом случае.

3) Точность получаемых в работе значений ограничивается рядом экспериментальных факторов. В частности, интенсивность регистрируемых сигналов ЯМР зависит от условий эксперимента. При их изменении варьируются как эффективные параметры РЧ-импульсов, так и чувствительность датчика, а итоговая интенсивность детектируемой поперечной намагниченности уменьшается из-за неоднородности поля B_1 .

Добавление в текст раздела с обсуждением этих влияний и оценкой точности конечных результатов придало бы работе большую завершенность и укрепило бы достоверность сделанных выводов.

Указанные замечания, однако, никоим образом не искажают существа представленной диссертационной работы, которая по своей цели, научной новизне, практической значимости, а также представленным публикациям полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Связов Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук,

Старший научный сотрудник лаборатории
магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО
РАН

Шернюков Андрей Владимирович

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской
академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск, 630090,

Пр-т Академика Лаврентьева, 9;

Тел. +7 960 791-72-59

e-mail: andreysh@nioch.nsc.ru

Кандидатская диссертация защищена по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Я, Шернюков Андрей Владимирович, даю согласие на обработку моих персональных данных в документах, связанных с защитой диссертации и оформлением аттестационного дела С.В. Связова.

с.н.с к.х.н. Шернюков Андрей Владимирович



16.09.2026

Подпись с.н.с к.х.н. Шернюкова А.В. заверяю



Заместитель директора по научной работе НИОХ СОРАН, к.х.н.

Е.В. Суслов

16.09.2026

